

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-60489

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/66	AD T	A 6 1 K 31/66	AD T
	AD F		AD F
31/59	AB J	31/59	AB J

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-163573

(22) 出願日 平成10年(1998) 6月11日

(31) 優先権主張番号 特願平9-155263

(32) 優先日 平 9 (1997) 6月12日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町 1 丁目 6 番 7 号

(72) 発明者 伊東 雅弥

東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人
株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 高木 秀子

東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人
株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 東 由明

東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人
株式会社東京研究センター内

(74) 代理人 弁理士 前田 純博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨粗鬆症予防剤または治療剤

(57) 【要約】

【課題】 骨粗鬆症の治療剤として骨密度および骨強度を向上させることができ、かつ、血中カルシウム濃度が上昇しない薬剤を、更に、骨粗鬆症の予防剤として、骨密度および骨強度の低下を抑制し、かつ、血中カルシウム濃度が上昇しない薬剤を提供することである。

【解決手段】 活性型ビタミンD類およびビスホスホン酸類を有効成分として含有する骨粗鬆症予防剤または治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性型ビタミンD類およびビスホスホン酸類を有効成分として含有する骨粗鬆症予防剤または治療剤。

【請求項2】 活性型ビタミンD類が、 1α -ヒドロキシビタミンD、 1α 、24-ジヒドロキシビタミンD、 1α 、25-ジヒドロキシビタミンD、 1α 、24、25-トリヒドロキシビタミンD、24、24-ジフルオロ- 1α 、25-ジヒドロキシビタミンD、26、26、27、27、27-ヘキサフルオロ- 1α 、25-ジヒドロキシビタミンDからなる群から選ばれる一種または二種以上の活性型ビタミンD類である請求項1記載の骨粗鬆症予防剤または治療剤。

【請求項3】 ビスホスホン酸類が、アレンドロン酸、パミドロン酸、エチドロン酸、チルドロン酸、リセドロン酸からなる群から選ばれる一種または二種以上のビスホスホン酸類である請求項1または請求項2記載の骨粗鬆症予防剤または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、骨粗鬆症の予防または治療に用いられる活性型ビタミンD類およびビスホスホン酸類を有効成分として含有する薬剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 1α -ヒドロキシビタミンD₃ (1α -OH-D₃)、 1α 、24 (R)-ジヒドロキシビタミンD₃、 1α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃等の活性型ビタミンD類は、小腸ではカルシウムの吸収促進作用を有し、骨では骨吸収、骨形成を調節するなどの作用を有するため、骨粗鬆症をはじめ種々のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬として用いられている。しかしながら、この活性型ビタミンD類のみを有効成分とする治療剤は、骨密度および骨強度の向上という点ではほぼ満足のいくものであるが、患者の血中カルシウム濃度を上昇させる副作用が生じるという欠点があった。

【0003】一方、ビスホスホン酸類は、活性化した破骨細胞に対して特異的に作用し、その活性を抑制することで骨吸収を抑制すると考えられ、骨粗鬆症をはじめカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬として用いられている。

【0004】しかしながら、ビスホスホン酸類のみを有効成分とする治療剤は、上記活性型ビタミンD類のみを有効成分とする治療剤とは異なり患者の血中カルシウム濃度を上昇させる副作用はないが、骨密度および骨強度の向上という点では、上記活性型ビタミンD類のみを有効成分とする治療剤に及ばなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者らは、骨粗鬆症の治療剤として従来公知のこれらの治療剤

と同等あるいはそれ以上に骨密度および骨強度を向上させることができ、かつ、血中カルシウム濃度が上昇しない薬剤を提供することを目的としたものである。また、本発明者らは骨粗鬆症の予防剤として、骨密度および骨強度の低下を抑制することができ、かつ、血中カルシウム濃度が上昇しない薬剤を提供することを目的としたものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、骨粗鬆症の治療剤として有効な成分について鋭意研究を行ったところ、従来それぞれ単独で用いられていた活性型ビタミンD類とビスホスホン酸類とを併用することにより骨密度および骨強度の向上と血中カルシウム濃度を上昇させないというバランスのとれた骨粗鬆症治療剤を提供することを可能にしたものである。更に、本発明者らの研究によれば、上記活性型ビタミンD類とビスホスホン酸類とを併用することにより、低下した骨密度および骨強度を向上させるのみならず、骨密度および骨強度の低下を抑制する効果を有していることを見出し、骨粗鬆症予防剤を提供することを可能にしたものである。

【0007】すなわち、本発明は、活性型ビタミンD類およびビスホスホン酸類を有効成分として含有する骨粗鬆症予防剤または治療剤である。

【0008】以下、本発明について詳細に説明する。

【0009】本発明で用いられる活性型ビタミンD類としては、それ自体には生理作用の無いビタミンD類と区別され、カルシウム・骨代謝調節作用等の生理作用を有するビタミンD類をいい、活性型ビタミンD₂、活性型ビタミンD₃およびそれらの誘導体を含むものである。その具体例としては、例えば 1α -ヒドロキシビタミンD、 1α 、24-ジヒドロキシビタミンD、 1α 、25-ジヒドロキシビタミンD、 1α 、24、25-トリヒドロキシビタミンD、24、24-ジフルオロ- 1α 、25-ジヒドロキシビタミンD、26、26、26、27、27、27-ヘキサフルオロ- 1α 、25-ジヒドロキシビタミンD等が挙げられる。なかでも、 1α -ヒドロキシビタミンD₃、 1α 、24 (R)-ジヒドロキシビタミンD₃、 1α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃が好ましい。また、本発明における活性型ビタミンD類としては、これらのうちの一種または二種以上の混合物であってもよく、その混合割合は適宜定められる。

【0010】これら活性型ビタミンD類の投与量としては、骨粗鬆症の予防または治療に有効な量であり、かつ、患者の年齢、体重、併用療法の種類、治療の頻度、望まれる効果の種類、あるいは投与方法等によるため一概には決められないが一般に治療剤として用いる場合には、通常0.01 μ g~100 μ g/日、好ましくは0.1 μ g~20 μ g/日である。外用剤の場合には通常0.01 μ g~100 μ g/日、好ましくは1 μ gから20 μ g/日である。予防剤として用いる場合には通

常0.05 μ g \sim 5 μ g/日、好ましくは0.1 μ g \sim 0.5 μ g/日である。

【0011】本発明で用いられるビスホスホン酸類としては、アレンドロン酸、パミドロン酸、エチドロン酸、チルドロン酸、リセドロン酸を例示することができる。なかでもアレンドロン酸が好ましい。また、これらは一種であっても二種以上を任意の割合で混合して用いてもよい。

【0012】ビスホスホン酸類の投与量としては、骨粗鬆症の予防または治療に有効な量であり、かつ、患者の年齢、体重、併用療法の種類、治療の頻度、望まれる効果の種類、あるいは投与方法等によるため、一概には決められないが、一般に治療剤として用いる場合には、通常5mg \sim 400mg/日、好ましくは10mg \sim 200mg/日である。外用剤の場合には通常0.01 μ g \sim 100 μ g/日、好ましくは1 μ gから20 μ g/日である。予防剤として用いる場合には、通常1mg \sim 10mg/日、好ましくは2.5mg \sim 5mg/日である。

【0013】本発明の骨粗鬆症予防剤または治療剤は、これら活性型ビタミンD類およびビスホスホン酸類を有効成分として含有するものであればよく、それらは混合して同時に投与することもできるが、それぞれを別々に連鎖的に投与することもできる。

【0014】また、本発明の骨粗鬆症予防剤または治療剤の一日当たりの投与回数は、1回または2 \sim 3回に分けて行うことができる。

【0015】ここで、本発明の剤を予防剤として用いる場合には、骨密度等が大きく減少する前に連鎖的に投与することが好ましく、特にビスホスホン酸類 \rightarrow 活性型ビタミンD類の順で投与することが好ましい。一方、本発明の剤を治療剤として用いる場合には、同時投与を行うことが好ましい。

【0016】また、本発明の骨粗鬆症予防剤または治療剤は、骨密度および骨強度を向上させることができるのみならず、血中のカルシウム濃度を上昇させないものである。これは、従来公知の骨粗鬆症治療剤、すなわち、活性型ビタミンD類のみを有効成分として用いた場合には、骨密度および骨強度を向上の点で効果を有しているものの、血中カルシウム濃度が上昇するという副作用を有しており、一方、ビスホスホン酸類のみを有効成分として用いた場合には、血中のカルシウム濃度が上昇するという副作用はないものの、骨密度および骨強度の向上の点で効果が不十分であったのに比較して、本発明の骨粗鬆症予防剤または治療剤は、活性型ビタミンD類とビスホスホン酸類という異なる作用機序を持つ2種類を有効成分として併用することにより、従来公知の骨粗鬆症治療剤と同等あるいはそれ以上の骨密度および骨強度の向上効果を有し、かつ、該副作用のないバランスのとれた薬剤を提供することを可能にした点に特徴を有す

るものである。

【0017】また、本発明の活性型ビタミンD類およびビスホスホン酸類は、それらのみあるいは以下に説明するような適当な賦形剤とともに公知の方法で製剤化することができる。このような剤型の具体例としては、軟カプセル剤、硬カプセル剤、錠剤、シロップ剤等の経口剤、注射剤、あるいは外用剤を挙げることができる。

【0018】かかる賦形剤としては、植物油（例えばトウモロコシ油、綿実油、ココナツ油、アーモンド油、落花生油が挙げられる）、中鎖脂肪酸グリセリド等の油状エステル、鉱物油、ワセリン、動物油脂、セルロース誘導体（例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースが挙げられる）、ポリビニルピロリドン、デキストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン等が挙げられる。また、必要に応じて、酸化防止剤、湿潤剤、粘度安定剤、着色剤等の添加剤を加えることもできる。

【0019】本発明の骨粗鬆症の予防剤または治療剤の軟カプセル剤、錠剤、ドライシロップ用顆粒剤等の経口剤は、具体的には、例えば特公昭57-45415号公報、特公昭63-46728号、特公昭63-60007号、特開昭61-87619号公報に記載された方法で製造することができる。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明について実施例を挙げて説明する。

【0021】

【実施例1および比較例1 \sim 3】40週齢のラット（Sprague-Dawley系、雌）に対して卵巣摘出術を施した。15週間放置し、骨量が減少した後、アレンドロン酸2ナトリウム塩（用量0.2mg/kg体重）および1 α -ヒドロキシビタミンD₃（用量0.02 μ g/kg体重、図中「ワンアルファ」と表記）を、以下に示す通り単独または併用で12週間、経口投与した。投与終了後、ラットを安楽死させ、椎体を単離し、二重エネルギーX線吸収法により第4 \sim 6椎体（L4-L6）の骨密度（BMD、g/cm²）を測定した。結果を図1に示した。

比較例1；卵巣摘出群（コントロール）

比較例2；アレンドロン酸投与群

比較例3；ワンアルファ投与群

実施例1；アレンドロン酸+ワンアルファ併用群

図1より、実施例1は、比較例1 \sim 3に比較して骨密度の向上が確認された。

【0022】

【実施例2、3および比較例4 \sim 6】48週齢のラット（Sprague-Dawley系、雌）に対して卵巣摘出術を施した。骨量および骨強度が減少開始する前の翌日より以下に示す通り20週間以下の薬剤を投与した。

比較例4；卵巣摘出群（コントロール）；ピークル
比較例5；アレンドロン酸投与群；アレンドロン酸2ナ
トリウム塩（用量0.5mg/kg体重）

比較例6；ワンアルファ投与群；1 α -ヒドロキシビタ
ミンD₃（用量0.05 μ g/kg体重）

実施例2；ワンアルファ→アレンドロン酸投与群；1 α -
ヒドロキシビタミンD₃（用量0.05 μ g/kg体重）

（10週間）→アレンドロン酸2ナトリウム塩（用量
0.5mg/kg体重）（10週間）

実施例3；アレンドロン酸→ワンアルファ投与群；アレ
ンドロン酸2ナトリウム塩（用量0.5mg/kg体重）

（10週間）→1 α -ヒドロキシビタミンD₃（用量
0.05 μ g/kg体重）（10週間）

投与終了後ラットを安楽死させ、腰椎を単離し、二重エ
ネルギーX線吸収法により第3腰椎（L3）の骨密度
（BMD、g/cm²）を、また椎体圧縮試験により最大
荷重（N）を測定した。結果を図2および図3に示し
た。さらに血清中カルシウム濃度を図4に示した。

【0023】図2および図3から明らかな通り、実施例
2、3は、比較例4～6に比較して同等の腰椎の骨密度
および骨強度（最大過重により測定）の減少抑制効果
を示した。また、実施例2、3とを比較すると、実施例
3、すなわちアレンドロン酸を初期に投与した群の方が
ワンアルファを初期に投与した群より骨密度および骨強
度は向上した。

【0024】また、図4から明らかな通り、実施例2、

3は、比較例4～6に比べて血清中Ca濃度が低く押さ
えられており、副作用がないことが明らかとなった。

【0025】

【発明の効果】本発明の骨粗鬆症予防剤または治療剤
は、骨粗鬆症の治療剤として従来公知のこれらの治療剤
と同等あるいはそれ以上に骨密度および骨強度を向上さ
せることができ、かつ、血中カルシウム濃度が上昇しな
いバランスのとれた薬剤であり、更に、骨粗鬆症の予防
剤としても、骨密度および骨強度の低下を抑制すること
ができ、かつ、血中カルシウム濃度が上昇しないバラン
スのとれた薬剤である。

【図面の簡単な説明】

【図1】卵巣を摘出し骨密度が低下したラットに対する
薬剤投与効果を示したものである。

【図2】卵巣を摘出し骨密度の低下が表れる前のラット
に対して薬剤を投与し、骨密度の減少を抑制する効果
を示したものである。

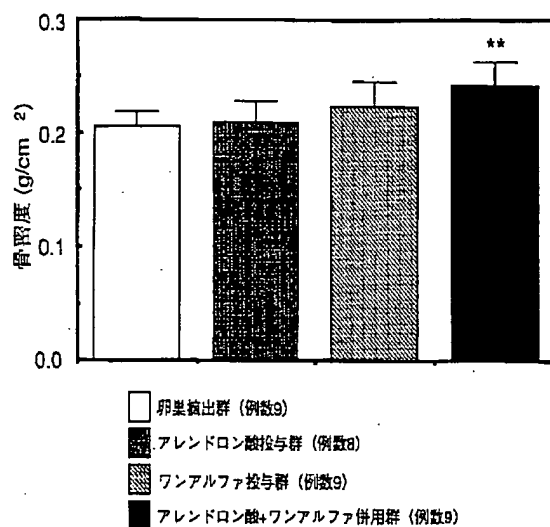
【図3】卵巣を摘出し骨密度の低下が表れる前のラット
に対して薬剤を投与し、最大荷重を測定することにより
骨強度の減少を抑制する効果を示したものである。

【図4】卵巣を摘出し骨密度の低下が表れる前のラット
に対して薬剤を投与し、血清中カルシウム濃度を測定し
たものである。

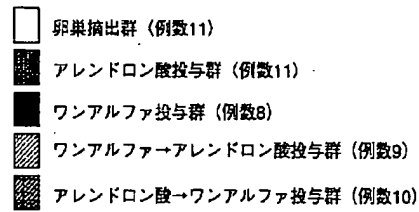
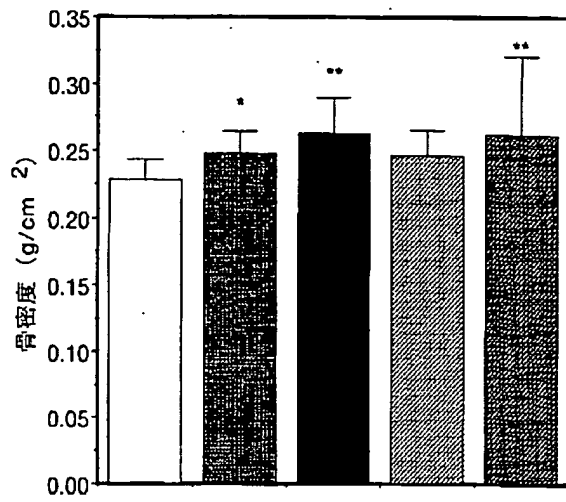
【符号の説明】

*、**はDunnettの多重比較検定の結果、卵巣摘出群
に対してそれぞれP<0.05、P<0.01であることを表す。

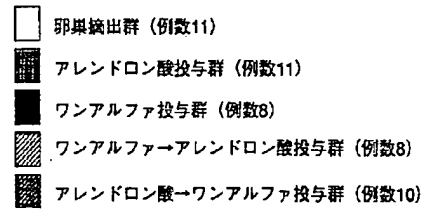
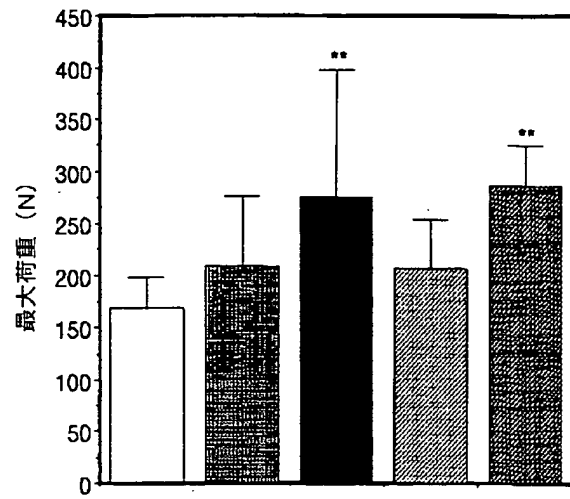
【図1】



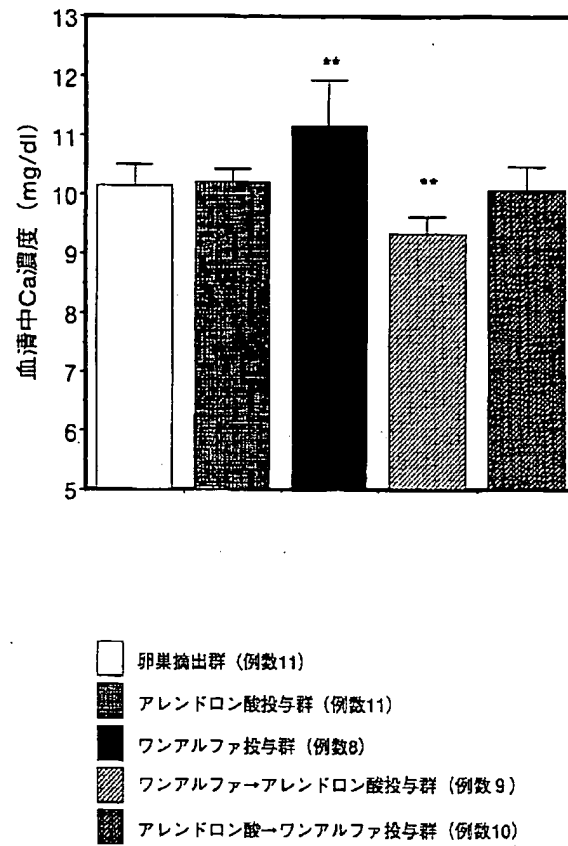
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 太田 知裕
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内